

28. 6. 2004

日本特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年12月 5日

REC'D. 19 AUG 2004

出願番号
Application Number: 特願 2003-407136

WIPO PCT

[ST. 10/C]: [JP 2003-407136]

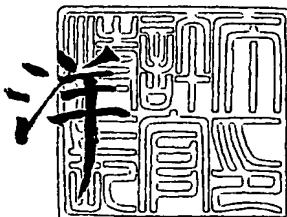
出願人
Applicant(s): 久光製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月 6日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 2139HMJP
【提出日】 平成15年12月 5日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/135
A61K 9/06
A61K 9/08
A61K 9/10
A61K 9/12

【発明者】
【住所又は居所】 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内
【氏名】 白水 敏博

【発明者】
【住所又は居所】 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内
【氏名】 河村 洋一

【発明者】
【住所又は居所】 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内
【氏名】 川面 弘樹

【発明者】
【住所又は居所】 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内
【氏名】 徳永 光彦

【特許出願人】
【識別番号】 000160522
【氏名又は名称】 久光製薬株式会社

【代理人】
【識別番号】 100102842
【弁理士】
【氏名又は名称】 葛和 清司

【先の出願に基づく優先権主張】
【出願番号】 特願2003-181264
【出願日】 平成15年 6月25日

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 058997
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

塩酸ブテナфинを0.1～10質量%、1-メントールおよび／またはメントール類縁化合物を0.5質量%～5質量%含有する、塩酸ブテナфин含有外用剤。

【請求項2】

局所麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤のうち少なくとも1種以上をさらに含有する、請求項1に記載の塩酸ブテナфин含有外用剤。

【請求項3】

局所麻酔剤が塩酸ジブカインまたはリドカインもしくはその塩類である、請求項2に記載の塩酸ブテナфин含有外用剤。

【請求項4】

抗ヒスタミン剤がクロルフェニラミン、ジフェンヒドラミンまたはその塩類である、請求項2または3に記載の塩酸ブテナфин含有外用剤。

【請求項5】

抗炎症剤がグリチルレチン酸もしくはその塩類、またはアラントインである、請求項2～4のいずれかに記載の塩酸ブテナфин含有外用剤。

【請求項6】

メントール類縁化合物が、3-1-メントキシプロパン-1,2-ジオールである、請求項1～5のいずれかに記載の塩酸ブテナфин含有外用剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】塩酸ブテナфин含有外用剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、塩酸ブテナфинと1-メントールおよび／またはメントール類縁化合物を必須成分とする塩酸ブテナфин含有外用剤に関する。

【背景技術】

【0002】

塩酸ブテナфинは、ベンジルアミン系抗真菌剤で、従来より液剤、クリーム剤等の剤型で真菌に対する外用剤として用いられており、塩酸ブテナфинは優れた抗真菌性を示す抗菌剤であるが、これに種々の添加剤を加え、薬効を高めた処方が報告されている。

例えば、末梢血管拡張剤を加えたもの（たとえば、特許文献1参照）や、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、クロタミトン、ハッカ油、1-メントール等の抗真菌剤の角質貯留性を向上させる物質を添加したもの（たとえば、特許文献2参照）がある。

さらに抗真菌剤の配合水分量を低下させ、抗菌剤の皮膚浸透性を高めたもの（たとえば、特許文献3参照）などもある。

【0003】

しかしながら、塩酸ブテナфинは真菌に対しては有効な効果を有するものであるが、水虫の不快感（痒み、悪臭等）を助長する原因となるカンジダ菌や黄色ブドウ球菌などの皮膚常在細菌が異常増殖した場合には効果は認められなかったため、上記のような塩酸ブテナфин外用剤塗布後の患者のコンプライアンスを十分に高めているとは言えなかった。

また、上記記載の従来の技術を用いたとしても角質貯留性を十分に改善したとはいえないものであるが、塩酸ブテナфинが本来有する重篤ではない程度の発赤など軽度な症状が、角質貯留性が向上することにより発生頻度が高まることがあり、さらなる患者のコンプライアンスの向上が望まれていた。

【0004】

【特許文献1】特開平7-233088号明細書

【特許文献2】特開平8-20527号明細書

【特許文献3】特開2001-181182号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、塩酸ブテナфинは単独で外用剤としても非常に優れた抗真菌作用を有するものであるが、患者のコンプライアンスの向上、発赤などの症状のさらなる低減などの点から、より優れた効果を有する塩酸ブテナфин含有外用剤を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の発明者らは、塩酸ブテナфин外用剤の患者のコンプライアンスの向上のため鋭意研究を行った結果、塩酸ブテナфинならびに1-メントールおよび／またはメントール類縁化合物を必須成分として含有する外用剤により、真菌だけでなくカンジダ菌、黄色ブドウ球菌などの皮膚常在菌をも効果的に滅滅させることを見出した。

【0007】

すなわち本発明は、塩酸ブテナфинを0.1～10質量%、1-メントールおよび／またはメントール類縁化合物を0.5質量%～5質量%含有する、塩酸ブテナфин含有外用剤に関する。

さらに本発明は、局所麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤のうち少なくとも1種以上をさらに含有する、前記塩酸ブテナфин含有外用剤に関する。

【0008】

本発明は、局所麻酔剤が塩酸ジブカインまたはリドカインもしくはその塩類である、前

記塩酸ブテナфин含有外用剤に関する。

また、本発明は、抗ヒスタミン剤がクロルフェニラミン、ジフェンドラミンまたはその塩類である、前記塩酸ブテナфин含有外用剤に関する。

さらに本発明は、抗炎症剤がグリチルレチン酸もしくはその塩類またはアラントインである、前記塩酸ブテナфин含有外用剤に関する。

さらにまた本発明は、メントール類縁化合物が、3-1-メントキシプロパン-1, 2-ジオールである、前記塩酸ブテナфин含有外用剤に関する。

【発明の効果】

【0009】

従って、本発明の外用剤は、水虫による足の悪臭、水虫の悪化等の原因となる黄色ブドウ球菌、カンジダ菌などの皮膚常在菌の増殖を抑制し、単に真菌を滅滅させる場合よりも患者のコンプライアンスを向上させる効果を有する。

また、局所麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤のうち少なくとも1種以上含有していれば、塩酸ブテナфинの軽度ではあるが稀に生じる発赤などを抑制し、さらに良好なコンプライアンスの向上を得ることが見出されたのである。

この効果は、局所麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤のうち少なくとも1種を配合することによっても得られるが、2種以上を併用することにより更に良好な効果を得ることが可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

前記のとおり、本発明の塩酸ブテナфин含有外用製剤は、塩酸ブテナфинを特定の濃度、すなわち、0.1～10.0質量%、好ましくは、1～5質量%、ならびに1-メントールおよび/またはメントール類縁化合物を0.5質量%～5質量%、好ましくは1質量%～3質量%の範囲で配合する。

塩酸ブテナфинの配合量が0.1質量%以上とすることで、抗真菌剤としての効果が得られ易く、10質量%以上配合しても、抗真菌剤としての効果はさほど向上しない。

また、1-メントールおよび/またはメントール類縁化合物を0.5質量%以上配合することにより、カンジダ菌、および黄色ブドウ球菌の増殖を抑制することが可能であり、5質量%以下とすることで、液剤とした場合の乾き難さの問題を生じることがない。

本発明で使用するメントール類縁化合物は、1-メントールの他、d1-メントール、3-1-メントキシプロパン-1, 2-ジオール、イソプレゴール、ネオイソプレゴール、イソイソプレゴール、ネオイソイソプレゴール、ネオメントール、イソメントール、ネオイソメントール、シトロネロール、リナロールなどが挙げられるが、好ましいのは1-メントール、3-1-メントキシプロパン-1, 2-ジオール、および1-メントールと3-1-メントキシプロパン-1, 2-ジオールの組み合わせである。

【0011】

本発明で使用する抗ヒスタミン剤の種類は、クロルフェニラミンまたはその塩類、ジフェンヒドラミンまたはその塩類、プロメタジン、メキタジンなどが挙げられるが、クロルフェニラミン、ジフェンドラミンまたはその塩類が好ましい。

抗ヒスタミン剤の濃度は、0.05～5.0質量%であり、好ましくは0.05～2.0質量%が好ましい。抗ヒスタミン剤の配合量を0.5質量%以上とすることで、抗ヒスタミン剤としての効果が得られ易く、5.0質量%以上配合しても、抗ヒスタミン剤の効果は向上しない。

【0012】

本発明で使用する局所麻酔剤の種類としては、リドカインまたはその塩、ジブカインまたはその塩、テトラカインまたはその塩、プロカインまたはその塩、アミノ安息香酸エチルなどが挙げられるが、塩酸ジブカインまたはリドカインもしくはその塩類が好ましい。

局所麻酔剤の濃度は、0.01～5.0質量%であり、好ましくは0.05～2.0質量%である。局所麻酔剤の配合量を0.01質量%以上とすることで、局所麻酔剤としての効果が得られ易く、5.0質量%以上配合しても局所麻酔剤としての効果が向上し

ない。

【0013】

本発明で使用する抗炎症剤の種類としては、グリチルレチン酸またはその塩類、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、インドメタシン、ジクロフェナク、フェルビナク、ピロキシカム、ケトプロフェン、イブプロフェンピコノール、ブフェキサマク、アラントインの非ステロイド系のものアムシノニド、吉草酸ブレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、酢酸デキサメサゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ハルシノニド、ジプロピオン酸ベタメタゾン、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ブレドニゾロン、プロピオン酸デプロドン、プロピオン酸クロベタゾール、ベタメタゾン等のステロイド系のものが挙げられるが、好ましくはグリチルレチン酸もしくはその塩類、またはアラントインである。

【0014】

抗炎症剤の濃度は、0.05～10.0質量%であるが、好ましくは0.05～2.0質量%が好ましい。抗炎症剤の配合量を0.05質量%以上とすることで、抗炎症剤としての効果が得られ易く、5.0質量%以上配合しても抗炎症剤としての効果が向上しない。

なお、本発明で言う外用剤とは、液剤、クリーム剤、ローション、エアゾール剤、貼付剤等を含む。

本願発明の外用剤は、その形態に応じて慣用の基剤を含むことができ、液剤またはローション剤の場合は、低級アルコール、多価アルコール、水等を含むことができる。

クリーム剤の場合は、油性基剤、高級アルコール、脂肪酸エステル、多価アルコールおよびその誘導体、界面活性剤、ゲル化剤、水等を含むことができる。

エアゾール剤としては、本発明の薬剤を溶解する低級アルコール、多価アルコール等を含むことができる。

【0015】

上記の処方において使用される低級アルコールとしては、メタノール、エタノール、変性エタノール、イソプロパノールなどがあげられる。

油性基剤としては、流動パラフィン、ワセリン、パラフィンワックス等が挙げられ、高級アルコールは、炭素数10～20個のアルコールであり、好ましくは、セチルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、オレイルアルコールが好ましい。

多価アルコールおよびその誘導体としては、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールおよびこれらのエステルまたはエーテルなどがある。

脂肪酸エステルは、高級脂肪酸のエステルであり、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸などの高級脂肪酸と低級アルコール（炭素数1～6）とのエステルがあげられる。

【0016】

界面活性剤は、ポリオキシエチレンアルキルリン酸エステル、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン性界面活性剤、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンステアリン酸ソルビタンなどのソルビタン脂肪酸エステル、またはポリオキシエチレンノニルエーテル、モノオキシエチレンセチルエーテル、モノオキシエチレンラウリルエーテル、などのポリオキシエチレンエーテルなどのノニオン系界面活性剤、その他塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウムなどのカチオン性界面活性剤または両性界面活性剤であってよい。

ゲル化剤は、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース

などがある。

【0017】

本発明の塩酸ブテナфин含有外用剤は、経皮吸収促進剤を含んでいてもよく、該経皮吸収促進剤は、塩酸ブテナфинの経皮吸収促進作用が認められる1種または2種以上の化合物であればいずれのものでもよい。

たとえば、炭素数6～20の脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸エステルまたはエーテル、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテル、さらには乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン (Azone) またはその誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類、ポリソルベート系、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系、ショ糖脂肪酸エステル類が挙げられる。脂肪酸エステルおよび脂肪属アルコールが好ましく、特に、ミリスチン酸イソプロピル、パルチミン酸イソプロピル、モノオレイン酸ソルビタンおよびオレイルアルコールが好ましい。

さらに本発明の塩酸ブテナфин含有外用剤は、皮膚外用剤に通常配合される酸化防止剤、防腐剤、保存剤、保湿剤、キレート剤やその他の添加剤を含むことができる。

【0018】

以下、実施例を示し本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲で種々の変更が可能である。なお、実施例中、「%」とあるものは特に断らない限り「質量%」を意味するものである。

【0019】

実施例1～6：エアゾール剤

(エアゾール剤の製造方法)

固形成分をエタノールに溶解し、これに他の成分を添加し原液を製造する。エアゾール缶に原液と噴射剤を充填し、実施例1～6のエアゾール製剤を得た。

【0020】

【表1】

(エアゾール剤の実施例)

組成	実施例	1	2	3
塩酸ブテナфин		1	0.5	1
塩酸ジフェンヒドラミン		0	0.2	0.2
マレイン酸クロルフェニラミン		0	0.5	0.5
グリチルレチン酸		0	0	0.2
1・メントール		2	1	3
エタノール		45	50	55
ミリスチン酸イソプロピル		4	4	8
1, 3-ブチレングリコール		16	20	12
精製水		32	21.8	20.1
原液合計		100	100	100
上記原液量		50	30	35
ジメチルエーテル		30	50	25
LPガス		20	20	40
エアゾール合計		100	100	100

【0021】

【表2】

組成	実施例	4	5	6
塩酸ブテナфин		5	0.5	1
リドカイン		0	1.5	0.5
塩酸ジフェンヒドラミン		0	0.5	0.5
グリチルレチン酸ジカリウム		0	0	0.2
アラントイン		0.2	1.5	0
1-メントール		2	1	3
エタノール		25	60	50
ミリスチン酸イソプロピル		4	4	8
ポリエチレングリコール200		27	8	13
精製水		36.8	23	23.8
原液合計		100	100	100
上記原液量		50	30	35
ジメチルエーテル		30	50	25
LPガス		20	20	40
エアゾール合計		100	100	100

【0022】

(クリーム剤の製法)

クリーム剤の製法は、水相及び油相を各々80℃に加熱し、十分攪拌しながら混合・乳化する。その後、攪拌しながら室温まで冷却し実施例7～9のクリーム剤を得た。

【0023】

【表3】
(クリーム剤の実施例)

組成		実施例	7	8	9
油相	塩酸ブテナфин		2	1	1
	リドカイン			0.1	
	ジフェンヒドラミン			5	
	グリチルレチン酸		5		0.5
	1-メントール		1	3	2
	流動パラフィン		10	10	8
	ミリスチン酸イソプロピル		10	5	2
	セタノール		2		3
	ステアリルアルコール		2	9	3
	ポリオキシエチレンセチルエーテル		2		4
水相	ポリオキシエチレンステアリン酸ソルビタン			5	
	カルボキシビニルポリマー			1.5	
	塩酸リドカイン			0.5	
	塩酸ジブカイン				0.5
	塩酸クロルフェニラミン			0.05	
	マレイン酸クロルフェニラミン				0.5
	ジエタノールアミン		0.2	0.2	0.2
メチルパラベン			0.2	0.2	0.2
精製水		適量	適量	適量	
合計			100		100

【0024】
(液剤の製法)

液剤の製法は、エタノールに有効成分を溶解し、これに他の成分を添加し実施例10～16及び比較例1～4の液剤を得た。

【0025】

【表4】

液剤の実施例

組成	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
塩酸ブテナフィン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
塩酸ジブカイン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
マレイン酸クロルフェニラミン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
グリチルレチン酸	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
塩化ベンゼトニウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
1-メントール	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
MP20H	0	0	0	0.5	1.0	2.0	4.0	0	0	0.1	0.2
炭酸プロピレン	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
エタノール	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
ヒアルロン酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
精製水	適量	適量	適量	適量	適量						
合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

MP20H : 3-1-メントキシプロパン-1,2-ジオール

【0026】

試験例1：官能試験

実施例10～12および比較例1を20人の皮膚真菌症の患者に塗布し、清涼感および効き目感

出証特2004-3070064

(特にかゆみの緩和)を得た人数を示す。

【0027】

【表5】

官能試験

	実施例 10	実施例 11	実施例 12	比較例 1
清涼感	12人/20人	14人/20人	17人/20人	8人/20人
効き目感(痒みの緩和)	5人/20人	7人/20人	10人/20人	2人/20人

【0028】

試験例2：ハローテストによる抗菌作用の評価

試験方法

1. 高圧蒸気滅菌後に適温まで冷却したSCD寒天培地に被験菌(黄色ブドウ球菌、カンジダ菌)を接種し、約 10^6 個/mlに調整した。
2. 予め作成したSCD寒天培地に1.で培養した被験菌を薄く重層し、室温で冷却・固化した。
3. 減菌済みの抗生物質検定用ペーパーディスク(直径8mm)に以下のサンプルを50μl投与し、2.の培地表面に静置した。
4. 3.を35℃で24~48時間培養し、ペーパーディスク周辺に発生する被験菌の阻止円の有無を観察した。

【0029】

試験サンプル

塩酸ブテナфин液剤(下記処方)の佐薬として1-メントールのみを配合した製剤を試作し、黄色ブドウ球菌およびカンジダ菌に対する抗菌作用を評価した。結果を表6に示す。

1-メントールの配合量は0~4%の間で7段階に設定。

【0030】

塩酸ブテナфин液剤試験処方

塩酸ブテナфин	：	1%
1-メントール	：	0~4%
マクロゴール400	：	20%
エタノール	：	30%
精製水	：	残量

【0031】

【表6】

結果

	阻止円観察結果（カッコ内は阻止円の直径）	
	被験菌：黄色ブドウ球菌	被験菌：カンジダ菌
塩酸ブテナфин：1% Lメントール：0%	阻止円なし	阻止円なし
塩酸ブテナфин：1% Lメントール：0.1%	阻止円なし	阻止円なし
塩酸ブテナфин：1% Lメントール：0.2%	阻止円なし	阻止円なし
塩酸ブテナфин：1% Lメントール：0.5%	阻止円なし	阻止円あり (10mm)
塩酸ブテナфин：1% Lメントール：1%	阻止円あり (9mm)	阻止円あり (10mm)
塩酸ブテナфин：1% Lメントール：2%	阻止円あり (10mm)	阻止円あり (12mm)
塩酸ブテナфин：1% Lメントール：4%	阻止円あり (10mm)	阻止円あり (14mm)

【0032】

カンジダ菌に対しては0.5%以上、黄色ブドウ球菌に対しては1%以上の配合で抗菌作用を確認した。

【0033】

表4に記載の実施例13～16および比較例1～3の処方により、ハローテストによる抗菌作用の評価を行った。試験方法は、試験例2と同様であり、以下に結果を示す。

【表7】

結果

	阻止円観察結果（カッコ内は阻止円の直径）	
	被験菌：黄色ブドウ球菌	被験菌：カンジダ菌
比較例2	阻止円なし	阻止円なし
比較例3	阻止円なし	阻止円なし
比較例4	阻止円なし	阻止円なし
実施例13	阻止円あり (11mm)	阻止円あり (11mm)
実施例14	阻止円あり (13mm)	阻止円あり (13mm)
実施例15	阻止円あり (14mm)	阻止円あり (15mm)
実施例16	阻止円あり (18mm)	阻止円あり (16mm)

黄色ブドウ球菌、カンジダ菌に対して3-1-メントキシプロパン-1,2-ジオール0.5%以上の濃度で抗菌作用を確認した。

【産業上の利用可能性】

【0034】

塩酸ブテナфинならびに1-メントールおよび/またはメントール類縁化合物を必須

成分として含有する外用剤を用いることにより、真菌だけでなくカンジダ菌、黄色ブドウ球菌などの皮膚常在菌をも効果的に滅滅させることができることが可能になり、真菌感染症の治療等、広範囲な用途に適用することができる。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】患者のコンプライアンスを向上し、発赤の症状を低減する塩酸ブテナфин含有外用剤を提供する。

【解決手段】塩酸ブテナфинを0.1～1.0質量%、1-メントールおよび／またはメントール類縁化合物を0.5質量%～5質量%含有する、塩酸ブテナфин含有外用剤。

特願 2003-407136

出願人履歴情報

識別番号 [000160522]

1. 変更年月日 1990年 9月13日

[変更理由] 新規登録

住 所 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
氏 名 久光製薬株式会社